

**MENINGITES A HAEMOPHILUS ET IMMUNITE MATURELLE
ANT-HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (HIB) CHEZ L'ENFANT AU BURKINA FASO**

TALL F¹, ELOLA A², TRAORE A¹, SANOU I¹, NACRO B², NAGALO K², VINCENT-BALLEREAU F³, PRAZUUCK T⁴

1 Département de pédiatrie, UFR/SDS Université de Ouagadougou, Burkina Faso.

2 Service de pédiatrie, CHNSS Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

3 Laboratoire d'immunologie, CHR Nantes, France.

4 Antenne GEEP Bobo-Dioulasso et CHIC Villeneuve Saint Georges

RESUME

Une étude épidémiologique et clinique a été réalisée dans le service de pédiatrie du Centre hospitalier National Souro Sanou (CNHSS) de Bobo-Dioulasso. Population et méthodes. Cette étude à la fois rétrospective et prospective a porté sur 5 ans (1986-1990) et a inclus 514 cas de méningites purulentes dont 113 cas de d'H. Influenzae. Il en ressort que : la méningite à H. Influenzae B sévit sur un mode endémique dans nos régions ; H. Influenzae occupe avec 39,6% des germes isolés des LCR, la deuxième place des méningites bactériennes de l'enfant. L'âge moyen est de 9 mois et le pic de fréquence est observé entre 3 et 10 mois. La létalité est de 21,7% et des séquelles sont notées dans 14,1 % des cas.

Ces résultats épidémiologiques et cliniques nous ont conduit à étudier l'immunité naturelle anti-haemophilus B à la recherche d'une prophylaxie vaccinale chez le jeune enfant. Ainsi, entre mai et Décembre 1990, les anticorps contre Haemophilus Influenzae (HI) ont été dosés dans le sérum de 89 femmes au moment de l'accouchement et du sang de cordon de leurs nouveau-nés. Des dosages ont également été effectués chez 290 nourrissons et enfants répartis en neuf sous-groupes selon leur âge. Les enfants présentant une malnutrition protéino-calorique et/ou un déficit immunitaire étaient exclus de l'étude. Les anticorps contre H.I. ont été dosés par les méthodes Elisa et radioimmunologiques. Une concentration sanguine de 0,15 pg/ml ou plus a été considérée comme protectrice.

Résultats : Tous les sangs de mères et des nouveau-nés contenaient des taux d'anticorps protecteurs. Aucun nourrisson dans le sous-groupe 12-23 mois n'avait un taux protecteur d'anticorps. L'incidence des méningites à H.I. était directement corrélée avec l'absence d'anticorps. L'immunité maternelle est graduellement perdue par les nourrissons durant les 2 premiers mois de vie, ce qui justifie une vaccination précoce dès l'âge de 3 mois.

MOTS CLES : Méningites-Haemophilus influenzae B-épidémiologie-immunité naturelle-Burkina Faso.

We have done an epidemiological and clinical study on H.I. meningitis in the pediatric department of Sanou Souro Hospital in bobo-Dioulasso (Burkina Faso). This study lasted 5 years (19986-1990) and include 514 cases of purulent meningitis in which there where 113 cases of H.I. We can conclude that : The H.I.B meningitis has an endemic character in our contries ; H.I. accounts for 36,9% the isolates germs in the cerebrospinal fluid, the second most frequently place in bacterial meningitis. The average age is 9 months and peak of frequency is observed between 3 and 10 months. The lethality is 21,7% and resulting damage is noted in 14,1% of case.

These data were determinant to measure out the natural immunity to Haemophilus iInfluenzae. Population and methods. -Blood samples (5ml) where taken from 89 women at the time of delivery and from the cord of their babies. Blood sample were also taken from 290 infants and children, distributed into nine subgroups as a function of their age. Children with proteino-calorie malnutrition and immune deficiency were excluded from the study. Antibodies against H.I. were measured by Elisa and radioimmunologic methods. Blood concentration of 0.15pg/ml or more were considered to be protective. Results. -All the blood sammles of mothers and cords contained protective levels of antibodies. No infant in the subgroup 12-23 months had protective levels of antibodies. The incidence of Haemophilus meningitis was correlated with the absence of antibodies. Conclusion.- Maternal immunity is gradually lost by babies during their first 2 months of life, earlier than developed countries. Early vaccination at 3 months of age, is mandatory.

KEY-WORDS : Meningitis-Haemophilus Inflenzae-Epidemiology-Natural Immunity Burkina Faso.

SUMMARY

Haemophilus Influenzae meningitis and natural immunity to Haemophilus Influenzae infection type B of infant in Burkina Faso

INTRODUCTION

Les infections à *Haemophilus influenzae* touchent essentiellement l'enfant de moins de 5 ans, plus exposé car dépourvu d'anticorps protecteurs (1). La manifestation la plus fréquente de ces infections

invasives est la localisation méningée (2). L'incidence élevée des méningites à *H. influenzae* B, la fréquence des séquelles et l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques (3) ont très tôt suscité la recherche d'une prophylaxie vaccinale aux USA (4) et en Europe (5). En Afrique intertropicale peu d'études ont porté sur les méningites à *H. influenzae* (6 ; 7 ; 8). Notre étude se propose d'évaluer l'importance des méningites à *H. influenzae* en milieu pédiatrique du Burkina Faso, à travers une étude épidémiologique portant sur 5 ans (1986-1990).

Par ailleurs l'immunité naturelle vis à vis de l'infection à *haemophilus influenzae* type B ; acquise par les mères et transmises passivement à leur enfants n'étant pas bien connue dans les pays en développement, il nous a paru important d'étudier l'évolution de l'immunité naturelle anti-*haemophilus* chez l'enfant en fonction de l'âge, afin de proposer une stratégie vaccinale au Burkina Faso

POPULATION ET METHODES

Le terrain d'étude a été le service de pédiatrie de l'hôpital Souro Sanou de Bobo-Dioulasso province du houet. D'une capacité théorique de 138 lits, soit près du quart des capacités d'accueil de l'hôpital, ce service sert de référence pour la province du Houet et pour les six autres provinces de l'Ouest et du Sud-ouest du pays, soit une population d'enfants de moins de 15 ans ; estimée à 500 000.

L'étude clinique et épidémiologique a porté sur 5 ans (1^{er} janvier 1986 au 31 décembre 1990) et a concerné tous les enfants âgés de 0 à 14 ans hospitalisés pour méningite purulente ; elle a comporté deux volets :

Une étude rétrospective portant sur les années 1986, 1987, 1988 et les 4 premiers mois de 1989 ;

Une étude prospective menée du 1^{er} mai 1989 au 31 décembre 1990.

Nous n'avons considéré comme cas de méningite purulente que les cas bactériologiquement documentés. Le diagnostic de méningite à *H. influenzae* a été posé soit par l'agglutination positive au latex, soit par la culture et/ou l'examen direct.

Le calcul de l'immunité a été réalisée entre le 1^{er} et le 31 décembre 1990. Deux populations ont été étudiées :

Le sang de 89 mères incluses séquentiellement au moment de leur accouchement –et le sang du cordon du nouveau-né, afin de déterminer le taux de transmission placentaire des anticorps maternels ;

Un échantillon d'enfants de 0 à 14 ans pour déterminer la cinétique des anticorps anti-*haemophilus*. Les prélèvements ont été effectués auprès d'enfants hospitalisés à l'hôpital.

Souroo Sanou et auprès d'enfants bien portants se présentant dans un dispensaire (Secteur 8) pour des séances de vaccination.

Les enfants ont été répartis en dix groupes : de 0 à moins de 2 mois ; 2 à 3 mois ; 4 à 5 mois ; 6 à 7 mois ; 8 à 9 mois ; 10 à 11 mois ; 12 à 17 mois ; 18 à 23 mois ; 24 à 47 mois ; 4 ans à 14 ans ; Les neuf premières tranches d'âge ont comporté chacune 30 enfants, soit au total 290 enfants.

Ont été exclus : - Les enfants atteints de malnutrition protéino-calorique ;

Les enfants atteints de pathologie pouvant comporter des troubles de l'immunité.

Après consentement oral des parents, 5 ml de sang ont été prélevés sur chaque sujet retenu. Ce sang a été ensuite centrifugé et des aliquots de sérum ont été congelés puis

acheminés au laboratoire du CHR de Nantes (France) où ils ont été analysés.

La méthode sérologique utilisée est l'Elisa décrite par Sutton et al modifiée (9). L'antigène est le PRP capsulaire de Hib sur lequel l'acide adipique dihydrazine (AH) a été fixé (institut Mérieux ; lot AH2 90 bis lyophilisé) pour permettre le couplage de la biotine. La méthode Elisa a été corrélée avec une méthode radioimmunologique (Ria).

Les titres en Elisa étaient significativement corrélés avec les valeurs obtenues en Ria selon le test de student ($r=0$; $70 P < 10-5$).

Le taux sérique d'IgG anti-Hib reconnu comme le taux protecteur minimal pour l'immunité naturelle est de 0,15 ug/ml (déterminé en Ria), correspondant à neuf unités arbitraires (Elisa) (10).

Résultats

De janvier 1986 à décembre 1990, 514 cas de méningites purulentes ont été répertoriés. *H. influenzae* a été responsable de 113 cas soit 39,6% des étiologies confirmées (tableau I).

Tableau I : répartition étiologique des cas de méningites bactériennes hospitalisées en pédiatrie à Bobo-Dioulasso entre 1986 et 1990

Germes	Fréquence	%
Pneumocoques	133	46,7
Méningocoques	29	10,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	113	39,6
Divers *	10	3,5
Total	285	100,0

- Divers : il s'agit de : 4 cas de salmonelle ; 3 cas de staphylocoque ; 1 cas de bacille Gram négatif non identifié : 1 cas de diplocoques Gram positif évoquant la morphologie de pneumocoques, mais la possibilité de souillure a été évoquée.

L'incidence annuelle pour 100 000 enfants de moins de 5 ans de la méningite à *H. influenzae* à Bobo-Dioulasso est de 29/47 1336 X 100 000 enfants de moins d'un an.

L'âge moyen observé sur la population des 0-5ans est de 9 mois (2 jours-5 ans). Le pic de fréquence a été observé entre 3 et 10 mois avec 75% des cas. Soixante enfants (53 ; 6%) étaient des garçons et 52 des filles (46,4%) Sex-ratio = 1,15.

L'évolution clinique a pu être jugée sur 92 cas correctement documentés. Vingt enfants sont décédés, soit un taux de létalité de 22%. Comparativement, le taux de létalité dû au pneumocoque a été de 55% et celle du méningocoque de 17%. Les séquelles constatées ont été : 4 hydrocéphalies ; 5 troubles du tonus (4 hypertonies, 1 hypotonie).

Sur le plan de l'immunité naturelle ; l'étude a montré que toutes les mères et tous les nouveau-nés (sang du cordon) ont un taux sérique d'IgG anti-PRP-Hib qui peut être considéré comme protecteur, supérieur à 0,15 ug/ml.

Trente pour cent des nouveau-nés âgés de 0 à 60 jours ont un taux en anticorps protecteurs ; ils ont tous moins de 1 mois de 1 mois (extrêmes : 4 jours plus suivent (2 à 11 mois) ; quelques cas épars de titres en anticorps protecteurs sont notés. Aucun enfant âgé de 12 à 23 mois n'a été trouvé porteur d'anticorps à des taux protecteurs. La réapparition de titres protecteurs a lieu entre 24 et 47 mois et se poursuit entre 5 et 14 ans (fig.1.)

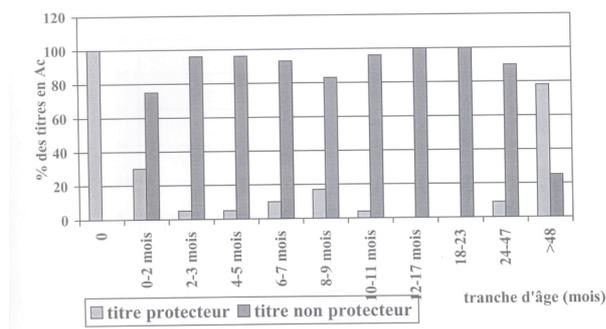


Figure 1 : Résultats de la sérologie de l'immunité naturelle vis-à-vis d'Hib

Nous avons comparé l'incidence des cas de méningites à Haemophilus influenzae par tranche d'âge à la cinétique des anticorps anti-Hib (fig.2)

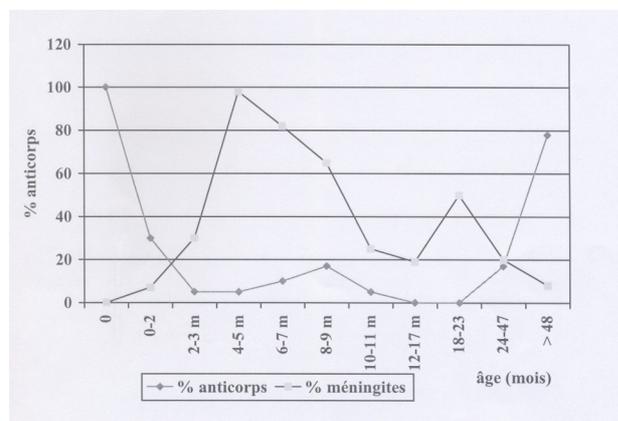


Figure 2 : Incidence des méningites Hib et cinétique des Ac anti-Hib

Discussion

L'étude a été réalisée sur des cas hospitaliers ; elle comporte dans une certaine mesure un biais de recrutement. Certains malades, dont le nombre est difficile à préciser, ne fréquentent pas les formations hospitalières et ont recours aux tradipraticiens. Des méningites purulentes peuvent donc être méconnus, minorant ainsi le nombre de méningites à H. influenzae.

Place de l'H. influenzae a été retrouvé parmi les trois premiers germes responsables de méningite purulente.

H influenzae a été retrouvé parmi les trois premiers germes responsables de méningite purulente. Dans notre étude il occupe avec 39,6% des germes isolés la deuxième place après le pneumocoque 46,7% et avant le méningocoque 10,2%. En France, Carrère (2) le trouve en seconde position avec 26% des étiologies après le méningocoque 29% et avant le pneumocoque 13,5%. A Dakar, il arrive également en deuxième position avec 28% des méningites purulentes et 37,1% des étiologie après le pneumocoque et avant le méningocoque(8).

Incidence

Nous avons obtenu le taux d'incidence de 61,5 cas par an pour 100 000 enfants de moins de 5ans et 239,2/an/100 000 enfants de moins d'un an. Nos résultats sont comparables à ceux des auteurs Africains : en Gambie,Bylmer et al (7) trouvent une incidence annuelle de 60 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans et 297/100 000 enfants de moins de 1 an tandis que Cadoz et coll.à Dakar (8) trouvent un taux d'incidence de 60 cas/100 000 enfants pour les 5 premières années de vie . Nos résultats sont nettement supérieurs à ceux des pays Européens. Livartowski en France(2) trouve une incidence annuelle estimée à 17 cas/100 000 enfants de moins de 5 ans.

Répartition selon l'âge

Notre étude trouve la nette prédominance des méningites à H influenzae chez le très jeune enfant (98, 1% des cas avant 5 ans) et confirme les résultats des auteurs Africains, Américains et Européens. Les pics de fréquence surviennent à des périodes variables d'un pays à un autre. Nous avons trouvé un âge moyen de 9 mois, un pic de fréquence entre 3 et 10 mois. Ces résultats sont comparables à ceux de bylmer en Gambie en 1990 qui trouve un pic de fréquence entre 3 et 5 mois tandis que Cakar trouve le pic entre 6 et 7 mois. En France Livartowski trouve en 1988 un pic de fréquence entre 6 et 12 mois. On constate donc un léger décalage et un pic de fréquence plus précoce en Afrique par rapport aux pays du Nord.

Létalité

Dans les pay industrialisés la létalité est basse et varie entre 3% aux USA et 3,3% en France, tandis qu'elle reste très élevée dans les différents pays en développement. Elle de 21,7% dans notre étude est respectivement de 32,7% 37% et 26% pour Cadoz à Dakar, Bylmer en Gambie Perrève à Ouagadougou.

Séquelles

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le nombre de cas de séquelles est généralement sous estimé surtout en ce qui concerne les troubles sensoriels (auditifs), les tests audiométriques n'étant pas systématiquement pratiqués au décours d'une méningite. Dans notre série, 14,1% des méningites à H influenzae ont présenté des séquelles à leur sortie de l'hospital. Cadoz à Dakar trouve 37,3% de séquelles tandis que Livartowski en France trouve un taux de 16,6%. Sur le plan de l'immunité naturelle anti Hib, nous avons noté la rareté des infections à Hib chez le nouveau né à l'instar des autres auteurs. Une chute des anti-corps protecteurs a lieu durant les deux première mois.

Cette baisse est simultanée à l'apparition d'un pic de méningites à *Haemophilus*. Ce résultat diffère des données des pays du Nord où une disparition plus tardive des anticorps maternels est signalée. La diminution de l'incidence des cas de méningites à Hib correspond à une période d'ascension des taux en anticorps protecteurs entre 6 et 8 mois. Entre 12 et 23 mois, les taux d'anticorps sont plus bas. L'ascension du taux des anticorps qui suit entre 24 et 47 mois peut être donc considérée comme le fait d'une acquisition naturelle d'anticorps anti Hib. Ces taux ne sont cependant pas suffisants pour protéger cette tranche d'âge contre la survenue de méningites à Hib. Ce n'est qu'après 4 ans que ce taux devient suffisant, ce dont témoigne la nette régression de l'incidence des méningites à Hib

Conclusion

Cette étude a permis de préciser la place importante des méningites à *H. influenzae* au sein des méningites purulentes de l'enfant en milieu pédiatrique burkinabè : 39,9% des étiologies confirmées.

Cette affection est d'autant plus grave qu'elle touche le très jeune enfant, que la létalité est élevée

(21, 7%) et qu'elle est cause de séquelles dans 14, 1% des cas. L'étude de l'immunité naturelle anti-*Haemophilus* a révélé que les anticorps transmis de la mère à son nouveau-né sont très rapidement perdus dès l'âge de 3 mois ; la survenue du pic de fréquence des méningites à Hib entre 3 et 10 mois s'explique par la quasi inexistance d'anticorps protecteurs pendant cette période.

Pour être efficace dans la prévention de la méningite, la vaccination devrait donc être précocement entreprise dès l'âge de 3 mois, période de début du pic de fréquence des méningites. Les nouveaux vaccins conjugués dont le PRP-T (conjugué à la toxoïde tétanique) sont très immunogènes, et des études ont montré que l'utilisation combinée de ce vaccin avec ceux du « programme élargi de vaccination », (PEV) est sans inconvénient (11).

Son association aux vaccins du PEV déjà fonctionnel au Burkina Faso, serait d'une importance majeure en terme de santé publique.

REFERENCES

1. Tall F R, Elola A, Prazuck T. et al. Méningites à *Haemophilus influenzae* à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Mal Infect* 1992 ; 22 : 1173-7
2. Livartowoski A, Guyot C., Dabernat H., Carrere C., Reinert P. -----Epidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans deux départements français. *BEH*. 1988 ; 29 : 113-4.
3. Wenger J.D., Hightower A.W., Facklam R.R. et al – Bacterial meningitis study group Bacterial meningitis in the United States, 1986. Report of a multisite surveillance study. *J Infect Dis*. 1990 ; 162 : 1316-23.
4. Robbins J.B., Schneerson R. – *Haemophilus influenzae* B : the search for a vaccine. *Pediatric Inf Dis J*. 1987 ; 6 : 23.
5. Reinert P., Olivier C., Bégué P. et coll. – Vaccination des enfants de 3 mois avec la polysaccharide capsulaire d'*haemophilus influenzae* de type (Hi b) conjuguée à la protéine tétanique (PRP-T). Congrès International de pédiatrie, Paris, juillet 1979.
6. Autret E., Diop Mar I., Denis F., Chiron J.P., Cadoz M., Sow A. – Méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* b. Analyse de 248 observations dakaroises. *Méd Afr Noire*. 1979 ; 26 : 861-9.
7. Bylmer H.A., Alphen L., Van Greenwood B.M. et al. – The epidemiology of *haemophilus influenzae* meningitis in

children under five years of age in the Gambia. West Africa *J Infect Dis*. 1990 ; 161 : 1210-5.

8. Cadoz M., Prince-David M., Diop Mar I., Denis F. – Epidémiologie et pronostic des méningites à *haemophilus influenzae* en Afrique (901 cas). *Pathol Biol*. 1983 ; 31 : 128-33

9. Sutton A, Vann WF, Karpas AB et al. An avidin-biotin based Elisa for quantification of antibody to bacterial polysaccharides. *J Immunol Methods* 1985 ; 82 : 215-24.

10. Vincent-Ballereau F, Lafleurie MT, Marchais H et al. Immunité naturelle vis-à-vis d'*haemophilus influenzae* type b. Etude par la méthode Elisa de la distribution des IgG, IgG₁ et IgG₂ en France et en Afrique. *Pathol Biol* 1991 ; 39 : 38-41.

10. Classon BA, Schneerson R., Robbins JB et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two infections of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus-toxoid conjugate. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 97-100